

Synthesen des 4-Sulfanilamido-5, 6-dimethoxypyrimidins

Neue Sulfonamide, 15. Mitt.¹

Von

H. Bretschneider, W. Richter und W. Klötzer*

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität
Innsbruck

(Eingegangen am 9. August 1965)

Es wird über 4 verschiedene Synthesen des 4-Sulfanilamido-
5,6-dimethoxypyrimidins² berichtet.

Die große Bedeutung, die das in diesen Laboratorien aufgefundene 4-Sulfanilamido-2,6-dimethoxypyrimidin³ als Chemotherapeuticum bei antibakteriellen Infektionen erlangt hat, beruht außer auf seiner antibakteriellen, auch in vitro demonstrierbaren Aktivität⁴ auch auf seiner langen Verweildauer im Organismus; diese beiden Umstände bedingen zusammen sein hohes chemotherapeutisches Potential⁵. Dies veranlaßte viele andere Arbeitskreise zur intensiven Bearbeitung des Gebietes der Sulfanilamido-alkoxy-pyrimidine, weil in der Alkoxygruppe ein eutherapeutischer Effekt zu vermuten war.

Auch wir widmeten uns in Gemeinschaft mit anderen⁶ der Aufgabe, weitere im Pyrimidinkern alkoxylierte, insbesondere methoxylierte

* Frau Prof. Dr. Dr. E. Cremer zum Geburtstage in Verehrung gewidmet.

¹ 14. Mitt.: H. Bretschneider, J. Dehler und W. Klötzer, Mh. Chem. **95**, 207 (1964).

² Vorgesehener Markenname Fanasil®.

³ Sulfadimethoxin, Madribon®, Roche. H. Bretschneider und W. Klötzer, U. S. Pat. 2703800, Mh. Chem. **87**, 136. (1956); H. Bretschneider, W. Klötzer und G. Spittler, Mh. Chem. **92**, 1212 (1961); H. Bretschneider, J. Dehler und W. Klötzer, Mh. Chem. **95**, 207 (1964).

⁴ E. Semenitz, Z. f. Immunitätsforsch., 386 (1954).

⁵ B. Fust und E. Böhni, Antibiot. Med. and Clinic. Ther. **6**, Suppl. 1, 3—10 February (1959); B. Fust, E. Böhni, R. J. Schnitzer, J. Rinder und Th. Struller, Antibiot. et Chemotherap. [Basel] **8**, 32 (1960).

⁶ Vgl. die folgende Mitt. von A. Grüssner, M. Montavon und O. Schnider über disubstituierte 4-Sulfanilamidopyrimidine, Mh. Chem. **96**, 1677 (1965).

Sulfapyrimidine aufzubauen, die dann in anderen Arbeitskreisen hinsichtlich ihres chemotherapeutischen Potentials und ihres biophysikalischen Verhaltens (Verweildauer im Organismus, Proteinbindungsvermögen) verglichen wurden. Über Ergebnisse dieser Untersuchungen wurde bereits verschiedentlich berichtet⁷.

Als wichtigstes Ergebnis dieser Untersuchungen ist zu nennen, daß das hier erstmals erhaltene 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin, das o-Stellungsisomere zum oben erwähnten Sulfadimethoxin, als ein neues Chemotherapeutikum erkannt wurde, das hohe antibakterielle Aktivität mit einer bisher nicht bekannten, langen Verweildauer der Einzelgabe im Organismus vereint, wodurch ein sehr hohes chemotherapeutisches Potential resultiert.

Hier sei zunächst über einige Synthesen⁸ des 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidins berichtet, die u. a. zur Erkundung der vorteilhaftesten Zugangswege untersucht wurden.

Zur ersten der geplanten Synthesen wurde das 4,6-Dihydroxy-5-methoxypyrimidin (II) als Startmaterial gewählt und nach 2 verschiedenen Methoden⁹ dargestellt.

Die Cyclisierung von α -Methoxymalonsäuredimethylester mit Formamidin in Gegenwart von Methylat ergibt ein in Alkohol schwer lösliches Na-Salz von II, welches wegen der unbequemen, großen Wasserlöslichkeit des freien II in dieser Form weiterverarbeitet wird (Vers. 1).

Zur zweiten Synthese von II wird Methoxymalonester mit Thioharnstoff kondensiert, wobei man zunächst das 2-Mercapto-4,6-dihydroxy-5-methoxypyrimidin (I) erhält (Vers. 2), welches mit *Raney*-Ni zu besser isolierbarem, freiem II entschweifelt werden kann (Vers. 3).

Die POCl_3 -Einwirkung auf das Na-Salz von II (Vers. 4) oder auf freies II mit Dimethylanilin-zusatz (Vers. 5) ergibt 4,6-Dichlor-5-methoxypyrimidin (III).

Eines der beiden Halogenatome in dieser Verbindung reagiert relativ leicht mit Nucleophilen. So entsteht bei der Umsetzung mit Na-Methylat

⁷ 3rd Internat. Congr. Chemotherapy 1963 (Stuttgart) Verhandlungsberichte Georg Thieme, Vol. I, 600. *E. Böhni, H. Bretschneider, B. Fust, A. Grüssner* und *W. Urban*, Konstitution und Wirkung bei Sulfanilamidopyrimidinen, Vol. I, pg. 622; *J. Rieder* und *E. Böhni* (Vortrag *E. Böhni*). Vergl. Untersuchungen chemotherapeut. wirksamer Konzentrationen von Sulfonamiden.

⁸ Die Materie (vgl. auch Inauguraldissertation *W. Richter*, Innsbruck, 1961) ist Gegenstand verschiedener Patentanmeldungen der im Titel genannten Autoren; Erstanmeldung: *H. Bretschneider* und *W. Richter*, Belg. Pat. 606 659; Deutsch. Pat. 1 173 100.

⁹ Bezüglich einer weiteren Darstellung aus Methoxymalonsäurediamid und Formamid siehe die folgende Arbeit von *A. Grüssner, M. Montavon* und *O. Schneider*⁶.

bei 20° das 4-Chlor-5,6-dimethoxypyrimidin (IV, Vers. 6) und mit strömendem NH_3 bei 80° in *DMF* bzw. mit flüssigem NH_3 bei 20° das 4-Amino-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (V, Vers. 7, 8).

Einen anderen Verlauf nimmt die Aminolyse von III mit $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$. Es bildet sich hier neben dem gewünschten V das 4-Chlor-5,6-dimethoxypyrimidin (IV, Vers. 9). Es läuft also in methanolischer Lösung die Methanolyse der Aminolyse teilweise den Rang ab.

Auch die Sulfanilamidolyse¹⁰ des ersten Halogenatoms in III mit Sulfanilamid-Na bzw. N-4-Acetylsulfanilamid-Na in *DMF* bei 90–100° führt glatt zu 4-Sulfanilamido-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (VI, Vers. 10) bzw. zum entsprechenden N-4-Acetylderivat (VII, Vers. 11).

Das zweite Halogenatom der Verbindungen IV, V, VI und VII reagiert in den meisten Fällen erst unter wesentlich derberen Reaktionsbedingungen mit Nucleophilen als das erste.

So erfordert die Methanolyse von V und VI und die Totalmethanolyse von III Temperaturen von 125–130°, wobei aus V das 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (VIII, Vers. 12), aus VI das 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin (IX), das eigentliche Ziel dieser Arbeit (Vers. 13), und aus III das 4,5,6-Trimethoxypyrimidin (X, Vers. 14) entstehen.

Die Methanolyse von VII bei 125°, gefolgt von alkalischer Hydrolyse, liefert ebenfalls IX (Vers. 15a).

Auch die gut durchführbare alkalische Hydrolyse des Acetylrestes in VII zum 4-Sulfanilamido-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (VI) *ohne Angriff* auf das 6-ständige Halogen zeigt die geringe Reaktivität dieses Substituenten (Vers. 15).

Darüber hinaus gelingt es auch nicht, das letzte Halogen in IV mit Trimethylamin in Benzol durch den Trimethylammoniumrest zu ersetzen, obwohl eine Reihe verwandter Verbindungen, z. B. das isomere 4-Chlor-2,6-dimethoxypyrimidin¹¹, diese Reaktion glatt geben und damit zu nucleophilen Umsätzen z. B. Sulfanilamidolysen gut verwendbar sind¹². Im vorliegenden Fall kann nach 1-jähriger Reaktionsdauer bei ca. 20° lediglich Tetramethylammoniumchlorid als einziges salzartiges Reaktionsprodukt isoliert werden. Das langsam entstehende, vermutlich instabile Trimethylammoniumpyrimidin scheint auf das im Überschuß vorhandene Trimethylamin als Methylierungsmittel zu wirken.

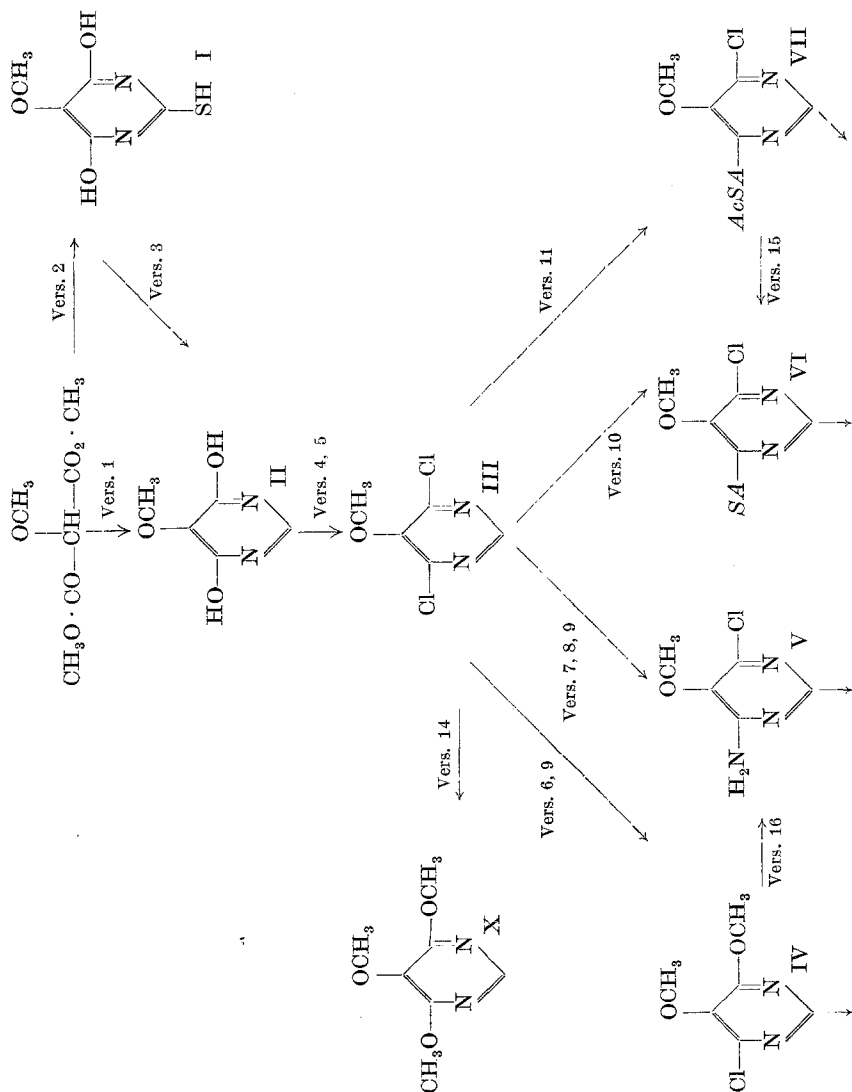
Auch die versuchte Sulfanilamidolyse des 4-Chlor-5,6-dimethoxypyrimidins (IV) bei 130° in *DMF* zeigt die geringe Reaktivität des Halogens. Das 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin (IX) kann nur in Spuren papierchromatographisch nachgewiesen werden.

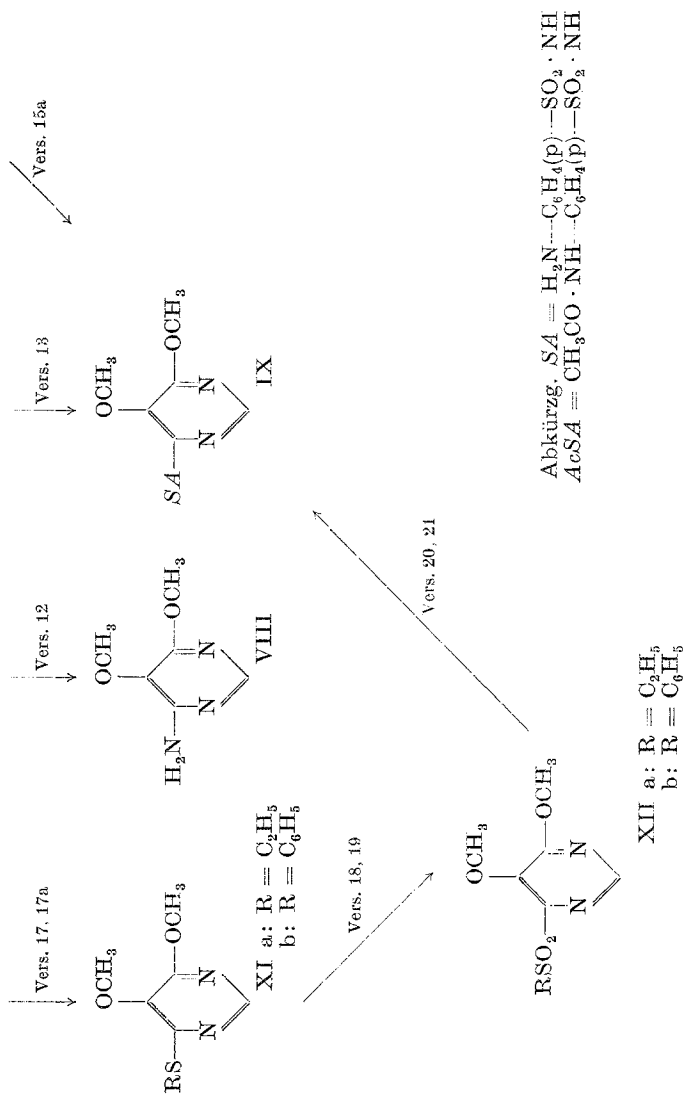
¹⁰ H. Bretschneider, J. Dehler und W. Klötzer, Mh. Chem. **95**, 207 (1964).

¹¹ W. Klötzer, Mh. Chem. **87**, 131 (1956).

¹² W. Klötzer und H. Bretschneider, Mh. Chem. **87**, 332 (1956).

Formelübersicht 1





Versucht man, durch Einwirkung von flüssigen NH_3 bei 20° auf 4-Chlor-5,6-dimethoxypyrimidin (IV) die Aminodimethoxyverbindung VIII zu erhalten, so erhält man neben viel Startmaterial eine geringe Menge 4-Amino-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (V). Die 6-Methoxygruppe ist hier offenbar reaktiver als das 4-Halogen (Vers. 16).

Lediglich bei der Umsetzung von IV mit hochnucleophilen Reaktionspartnern — Thiophenolat- bzw. Äthylmercaptid-ion — erhält man unter relativ milden Bedingungen das 4-Phenylmercapto-5,6-dimethoxypyrimidin (XIb, Vers. 17) bzw. das 4-Äthylmercapto-5,6-dimethoxypyrimidin (XIa, Vers. 17a).

Die Oxydation dieser beiden Thioäther mit Peressigsäure in Eisessig führt zum 4-Phenylsulfonyl-5,6-dimethoxypyrimidin (XIIb, Vers. 18) bzw. 4-Äthylsulfonyl-5,6-dimethoxypyrimidin (XIIa, Vers. 19).

Die 4-Sulfone XIIa und XIIb lassen sich nach einem bereits bekannten Verfahren¹³ besser als 4-Chlor-5,6-dimethoxypyrimidin mit Sulfanilamid-Na zu 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin (IX) umsetzen (Vers. 20, 21).

Eine prinzipiell andere Methode zur Herstellung von 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (VIII) und damit auch von IX geht vom 2-Methoxy-2-cyanessigester (XIV) aus, welcher aus 2-Brom-2-methoxyessigester (XIII) erhalten wird (Vers. 22, 23).

Der Ringschluß von XIV mit Thioharnstoff gibt das 2-Mercapto-4-amino-5-methoxy-6-hydroxypyrimidin (XV, Vers. 24), welches sich, nach dem Entschwefeln mit *Raney*-Ni zu 4-Amino-5-methoxy-6-hydroxypyrimidin (XVI, Vers. 25), weiterhin in das bereits erwähnte 4-Amino-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (V, Vers. 26) und damit auch weiter in das schon im Vers. 12 erhaltene 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (VIII) verwandeln läßt.

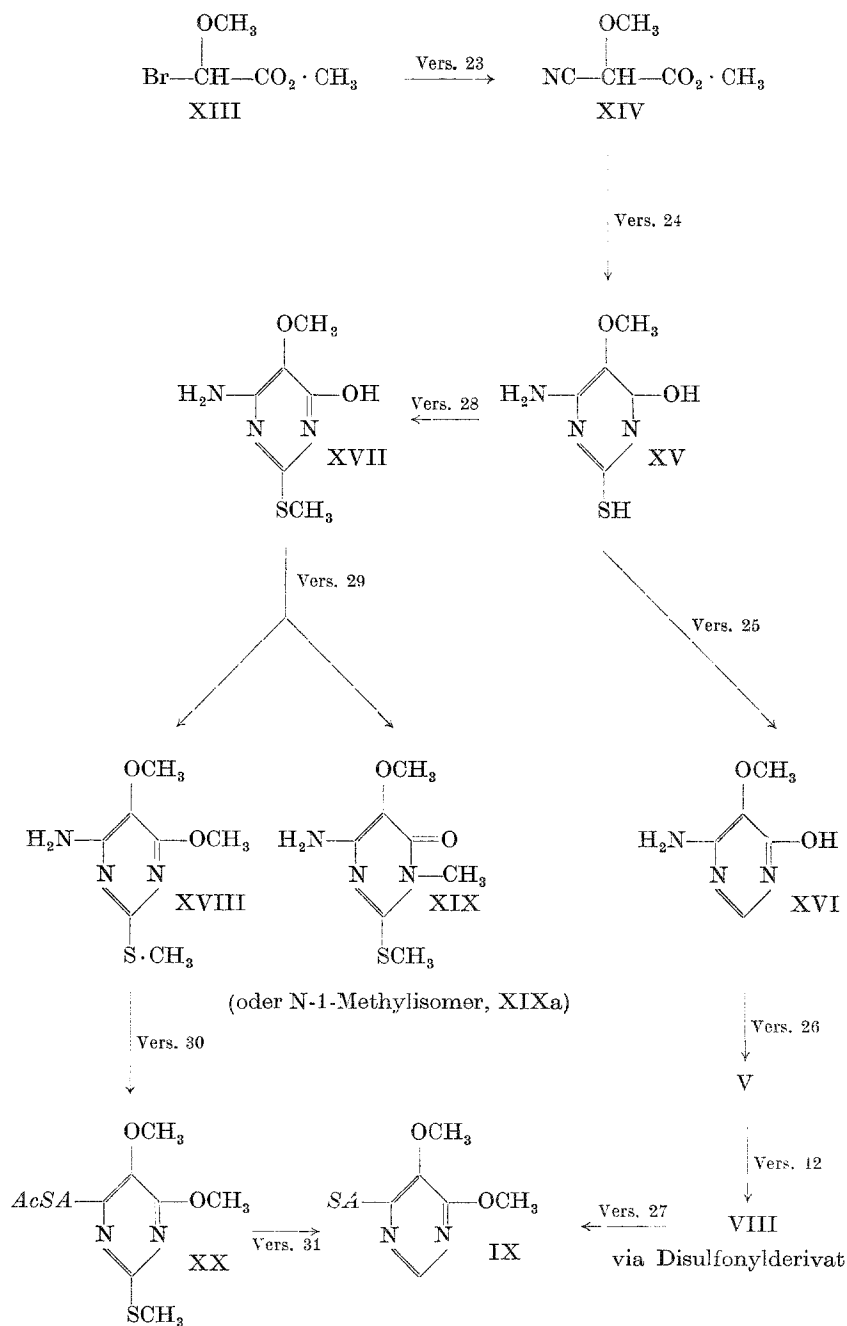
Die Acylierung des 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidins (VIII) mit 4-Acetylsulfanilsäurechlorid in Gegenwart von Trimethylamin¹⁴ liefert ein nicht rein isoliertes Disulfonylderivat. Die alkalische Hydrolyse ergibt IX, welches identisch ist mit dem in Vers. 15a erhaltenen (Vers. 27).

Eine weitere Variante zur Synthese von 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin benützt ebenfalls das 2-Mercapto-4-amino-5-methoxy-6-hydroxypyrimidin (XV) als Startmaterial. Nach der Methylierung der 2-Mercaptogruppe mit Methyljodid zu XVII (Vers. 28) wird — unter Umgehung der sonst immer nötigen Schrittfolge: POCl_3 -Einwirkung zwecks Ersatz von OH durch Cl und dessen Substitution durch CH_3O zur Einführung der Methoxygruppe in Stellung 6 — das Na-Salz von XVII mit Phenyl-

¹³ W. Klötzer, Mh. Chem. **92**, 1212 (1961).

¹⁴ W. Loop und E. Lührs [Ann. Chem. **580**, 225 (1953)] empfehlen diese Methode besonders für 4-Aminopyrimidine. Über die vorteilhafte Anwendung der Standardkupplung mit Pyridin vgl. Grüssner et al.⁶

Formelübersicht 2



trimethylammoniumsalz (*Rodionow*-Reagens) zur Reaktion gebracht, wobei aber neben dem erwünschten 2-Methylmercapto-4-amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVIII) auch ein strukturisomeres N-Methylderivat (XIX bzw. XIXa) entsteht (Vers. 29).

Die Dimethoxyverbindung XVIII wird in üblicher Weise zum 4-(Acetyl-sulfanilamido)-5,6-dimethoxy-2-methylmercaptopyrimidin (XX) acyliert (Vers. 30). Die im gleichen Reaktionsmedium vorgenommene Entschwefelung und Entacylierung ergibt auch hier das 4-Sulfanil-amido-5,6-dimethoxypyrimidin IX (Vers. 31).

Die Analysen wurden unter Leitung von Herrn Dr. J. Zak, Mikroanalytisches Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, ausgeführt.

Den Firmen Hoffmann La-Roche, Wien und Basel, sei für die Förderung dieser Arbeit gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch 1: 16,1 g Formamidinhydrochlorid wurden unter Umschwenken in eine eisgekühlte Lösung von 13,8 g Na in 200 ml absol. Methanol eingetragen (NaCl fällt aus). Nach Zugabe von 32,4 g Methoxymalonsäuredimethylester wurde (unter Feuchtigkeitsausschluß) 30 Min. bei 0° stehen gelassen. Das ausgefallene Na-Salz wurde abgenutscht, das Filtrat im Vak. zur Trockene gebracht, das Kristallisat samt Eindampfrest mit Äther gewaschen und bei 110° getrocknet.

Versuch 2: 7,6 g Thioharnstoff wurden in 80 ml siedendem absol. Methanol gelöst und nach Abkühlen auf 40° mit 16,2 g Methoxymalonsäuredimethylester versetzt. Diese Lösung wurde in eine auf 20° gekühlte Lösung von 6,9 g Na in 150 ml absol. Methanol eingetragen und unter H₂O-Ausschluß 14 Stdn. bei 20° belassen. Dann wurde im Vak. bei 30—40° Badtemp. das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 300 ml H₂O gelöst, mit HCl (1:1) angesäuert und bei 30—40° filtriert. Das erhaltene 2-Mercapto-4,6-dihydroxy-5-methoxypyrimidin (I, 15,5 g) schmilzt ab 215° u. Zersp. (aus H₂O Zersp. ab 215°, bei 130° Kristallwasserverlust).

C₅H₆N₂O₃S · H₂O. Ber. OCH₃ 16,13. Gef. OCH₃ 15,95.

Versuch 3: 3,1 g 2-Mercapto-4,6-dihydroxy-5-methoxypyrimidin (I) wurden unter Zusatz von 2 ml konz. NH₃ in 30 ml Wasser in der Hitze gelöst und 12 g (naß gewogen) *Raney*-Ni so rasch als möglich in kleinen Portionen eingetragen. Nach der Reaktion wurde noch 30 Min. zum Rückfluß erhitzt und das Filtrat zur Trockene eingedampft.

Das extrem wasserlösliche Reaktionsprodukt hinterblieb als amorpher, glasiger Rückstand, konnte jedoch durch Digerieren mit wenig Eisessig und folgenden Acetonzusatz kristallin erhalten werden. Es resultierten 1,77 g 4,6-Dihydroxy-5-methoxypyrimidin (II) vom Zersp. 275—280° (70% d. Th.).

Zur Analyse wurde aus Eisessig, dann aus 96proz. Alkohol umgelöst (Zersp. 275°—280°).

C₅H₆N₂O₃. Ber. OCH₃ 21,84. Gef. OCH₃ 21,89.

Versuch 4: Das in Vers. 1 erhaltene feingepulverte Na-Salz wurde unter guter Außenkühlung in 170 ml POCl_3 eingetragen und nach Abflauen der heftigen Reaktion mit 15 ml Dimethylanilin versetzt. Nach einer Stunde (z. Großteil Lösung) wurde das POCl_3 im Vak. abdestilliert. Der sirupöse Rückstand wurde unter Rühren auf ca. 200 g fein zerstoßenes Eis gegossen und der ausfallende Chlorkörper durch 5maliges Ausschütteln mit Äther extrahiert.

Die mit NaHCO_3 säurefrei gewaschene Ätherlösung hinterließ nach Trocknen beim vorsichtigen Einengen (bei 40—50°) ein bald kristallisierendes Öl; 28,9 g (81% d. Th.), Schmp. 53—58°. Durch Sublimation bei 60—80° (Luftbadtemp.)/0,5 Torr kann rein weißes 4,6-Dichlor-5-methoxypyrimidin (III), Schmp. 57—58°, erhalten werden.

$\text{C}_5\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. Ber. Cl 39,61. Gef. Cl 39,58.

Bei Raumtemp. ist die Verbindung beträchtlich flüchtig und übt bei längerem Umgang auf Haut und Augen eine starke Reizwirkung aus.

Versuch 5: 5,68 g getrocknetes 4,6-Dihydroxy-5-methoxy-pyrimidin(II) wurden in 30 ml POCl_3 unter Zusatz von 3 ml Dimethylanilin 1 Stde. zum Rückfluß erhitzt (Lösung). Der Vakuum-eindampfrest wurde durch Aufgießen auf Eis zersetzt. III wurde durch 5maliges Ausschütteln in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit NaHCO_3 säurefrei gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Es resultierten 6,2 g (85% d. Th.) Rohprodukt. Kugelrohrsublimation (wie in Vers. 4) lieferte 4,82 g (66,5% d. Th.) III vom Schmp. 57—58°; identisch (Mischprobe) mit Verbindung III aus Vers. 4.

Versuch 6: In eine Lösung von 0,46 g Na in 20 ml absol. Methanol wurden 3,58 g 4,6-Dichlor-5-methoxypyrimidin (III) eingetragen und 12 Stdn. bei 20° belassen. (NaCl-Abscheidung). Der im Vak. bei 20° Badtemp. hergestellte Eindampfrest wurde nach Aufnehmen in 10 ml Wasser 4mal mit je 20 ml Äther extrahiert, wodurch 3,30 g rohes 4-Chlor-5,6-dimethoxypyrimidin (Schmp. 52—54°) gewinnbar waren, das zur Reinigung der Kugelrohrsublimation bei 70—100° (Luftbadtemp.)/0,3 Torr unterworfen wurde. 3,25 g reines IV (93% d. Th., Schmp. 53—55°). Eine resublimierte Probe (Schmp. 53—55°) wurde analysiert.

$\text{C}_6\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$. Ber. Cl 20,31. Gef. Cl 20,26.

Versuch 7: In eine Lösung von 2,51 g 4,6-Dichlor-5-methoxy-pyrimidin (III) in 15 ml absol. Dimethylformamid (DMF) wurde während 7 Stdn. bei 80° Innentemp. ein Strom trockenen Ammoniakgases eingeleitet.

Das in etwa 70% der erwarteten Menge kristallin abgeschiedene NH_4Cl wurde abfiltriert, das Filtrat im Vak. eingedampft, der Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen, dann 4mal mit je 30 ml Essigester extrahiert.

Der Essigesterrückstand wurde der Kugelrohrsublimation bei 150—170° Luftbadtemp./0,5 Torr unterworfen, wobei 1,51 g reines V vom Schmp. 174 bis 177° erhältlich waren.

Nach Umkristallisation aus Äther/Petroläther und erneuter Vak.-sublimation lag der Schmp. bei 178—180°.

$\text{C}_5\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$. Ber. N 26,33, Cl 22,22. Gef. N 26,34, Cl 22,31.

In verd. Mineralsäure tritt Lösung unter Salzbildung auf.

Das Chloratom in V scheint relativ resistent gegen Hydrolyse. Derbe Behandlung durch Kochen mit konz. KOH spaltet kein ionogenes Halogen ab.

Die Verbindung kristallisiert beim Erkalten der Lauge unverändert wieder aus.

Versuch 8: 2,51 g 4,6-Dichlor-5-methoxypyrimidin (III) wurden im Stahlautoklaven in etwa 50 ml flüss. NH_3 eingetragen und 15 Stdn. bei Raumtemp. gehalten. Während dieser Zeit stieg der Druck im Autoklaven auf etwa 20 Atm.

Der nach Verdunsten des NH_3 verbleibende weiße Rückstand wurde wie in Vers. 7 behandelt und lieferte 2,10 g rohes V, d. s. 94% d. Th. Kugelrohrsublimation bei 150—170° Luftbadtemperatur/0,3 Torr ergab 2,06 g (92% d. Th.) 4-Amino-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (V), Schmp. 179—181°.

Versuch 9: 1 g sublimiertes 4,6-Dichlor-5-methoxypyrimidin (III) wurde in 25 ml einer gesätt. Lösung von NH_3 in absol. Methanol eingetragen und 24 Stdn. bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß belassen. Der Vakuum-eindampfstrest wurde zwischen Wasser und Essigester verteilt und die wäßrige Phase mehrmals mit Essigester ausgeschüttelt. Nach Eindampfen der organ. Phase blieb ein Rückstand, der beim Digerieren mit Petroläther nur teilweise in Lösung ging.

Das in Petroläther unlösliche Material wurde abgesaugt, mit wenig Petroläther gewaschen und getrocknet. Es resultierten 220 mg einer rein weißen Verbindung (Schmp. 176—178°), die nach Sublimation (Kugelrohr, 150—170° Luftbadtemp./0,5 Torr) mit reinem 4-Amino-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (V, aus Vers. 7) keine Depression zeigt.

Der in Petroläther lösliche Anteil fiel nach Verdampfen des Lösungsmittels in einer Ausbeute von 575 mg (Schmp. 49—54°) an und wurde gleichfalls der Sublimation im Vak. unterworfen. Das bei 60—70° Luftbadtemp./0,5 Torr übergehende Produkt (Schmp. 52—55°) erwies sich als ident mit dem in Vers. 6 erhaltenen 4-Chlor-5,6-dimethoxypyrimidin (IV).

Versuch 10: 42,7 g in 140 ml absol. DMF zu einem homogenen Brei verührtes Sulfanilamid-Na wurden auf 95° erhitzt und 19,7 g rohes 4,6-Dichlor-5-methoxypyrimidin (III) portionsweise unter Rühren eingetragen. Durch Entfernen des Heizbades oder geeignetes Tempo der Zugabe wurde die Innentemperatur während der rasch einsetzenden, exotherm verlaufenden Umsetzung auf 90 bis 105° gehalten.

Nach beendeter Zugabe wurde unter Rühren 3 Stdn. (Feuchtigkeitsausschluß) im siedenden Wasserbad erhitzt.

Der Vakuum-eindampfstrest wurde mit 60 ml Wasser versetzt, wobei er zum großen Teil in Lösung ging. Das im Überschuß eingesetzte Sulfanilamid wurde nach 2stdg. Stehen bei 0° abgenutscht (75—80% d. Th.).

Das Filtrat wurde mit Eisessig auf pH 6 angesäuert, worauf sich das 4-Sulfanilamido-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (VI) als amorphe, zähe Masse abschied. Dekantation und Anreiben der Fällung mit wenig wäßr. Alkohol führte zur Kristallisation. Es resultierten nach 1 Stunde Stehen bei 0° 29,1 g (84% d. Th.) VI, Schmp. 189—198°.

15 g dieses Produktes wurden in 250 ml Eisessig/Wasser (1:1) in der Hitze gelöst, 5 g Tierkohle zugesetzt und 10 Min. im heißen Wasserbad belassen. Nach der Filtration kristallisierten 12,4 g (64,5% d. Th.) farbloses, in Blättchen anfallendes VI in einer labilen Modifikation, die unter teilweisem Schmelzen bei 190° in Prismen und Nadeln übergeht. Diese schmelzen bei 198—202° u. Zers.

Eine nochmals aus Äthanol/Wasser (1:1) umkristallisierte Probe (Zersp.: 200—202°) wurde nach Trocknen bei 110°/0,5 Torr analysiert.

$C_{11}H_{11}ClN_4O_3S$. Ber. N 17,80, Cl 11,02. Gef. N 17,94, Cl 11,32.

4-Sulfanilamido-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (VI) ist in Äther wenig löslich, etwas löslich in heißem Wasser, löslich in Alkohol und Aceton. VI ist in NaOH, Na_2CO_3 - und $NaHCO_3$ -Lösung, ferner in verd. Mineralsäuren löslich.

Istdg. Erwärmen von VI mit Pyridin im sied. Wasserbad bewirkt eine Verfärbung der Lösung ins Gelbliche, jedoch war Cl^- nach dieser Zeit nur in Spuren nachweisbar.

Versuch 11: In eine auf 95° erwärmte Suspension von 2,36 g N-4-Acetyl-sulfanilamid-Na in 7 ml DMF wurden unter Rühren 0,895 g 4,6-Dichlor-5-methoxypyrimidin (III) portionsweise eingetragen. Wie in Vers. 10 wurde die Innentemp. des Reaktionsgemisches zwischen 90 und 100° gehalten.

Das nach beendeter Zugabe 5 Min. unter Rühren bei 100° gehaltene, dünnflüssig gewordene Gemisch verblieb mit aufgesetztem Steigrohr unter Feuchtigkeitsschluß 1 Stde. im sied. Wasserbad. Der sirupöse Vakuum-eindampferest schied nach Anreiben mit wenig Wasser bei 0° den Großteil des im Überschuß eingesetzten N-4-Acetyl-sulfanilamids ab. Das Filtrat, mit 50proz. Essigsäure auf p_H 5 gebracht, ergab eine zähe, auf Anreiben rasch kristallisierende Fällung; 1,65 g (92,5% d. Th.) rohes VII. Durch Umkristallisation aus Methanol unter Kohlezusatz wurde 4-Acetylsulfanilamido-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (VII) erhalten, das bei 210—212° schmolz und nach Istdg. Trocknen bei 100°/0,5 mm wahrscheinlich Kristallmethanol enthielt.

$C_{13}H_{13}ClN_4O_4S \cdot \frac{1}{2} CH_3OH$. Ber. CH_3O 12,48. Gef. CH_3O 12,27.

Die Verbindung ist in Wasser und Alkohol sehr wenig löslich, löslich jedoch in Alkalilauge und Na_2CO_3 -Lösung.

Versuch 12: In eine Lösung von 0,63 g Na in 20 ml absol. Methanol wurden 3,63 g rohes 4-Amino-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (V) eingetragen und im Glasautoklaven 4 Stdn. auf 120—130° erhitzt. Der Vakuum-Eindampferest wurde nach Aufnehmen in 10 ml Wasser 4mal mit je 30 ml Essigester ausgeschüttelt. Die getrocknete Essigesterlösung hinterließ einen kristallisierenden Rückstand, der mit wenig Petroläther verrieben und abgesaugt wurde. 3,40 g rohes VIII (Schmp. 86—91°).

Kugelrohrsublimation bei 100—120° Luftbadtemp./0,4 Torr lieferte 3,25 g (92% d. Th.) 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (VIII, Schmp. 89—91°). VIII ist in verd. Mineralsäuren löslich. Eine nochmals sublimierte Probe (Schmp. 90—92°) wurde analysiert.

$C_6H_9N_3O_2$. Ber. CH_3O 40,00. Gef. CH_3O 39,32.

Versuch 13: 15,75 g rohes 4-Sulfanilamido-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (VI) wurden in eine Lösung von 5,75 g Na in 100 ml absol. Methanol eingetragen und im Autoklaven 4 Stdn. auf 125° erhitzt.

Der schaumige, gelbe Vakuum-Eindampferest wurde in 50 ml Wasser aufgenommen. Zusatz von 3 g Tierkohle und 10min. Behandlung in der Hitze lieferte ein klares, gelbliches Filtrat, das beim Ansäuern mit Eisessig 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin (IX) zunächst in amorpher, bald aber kristalliner Form zur Abscheidung brachte. Das in einer Reibschale zerkleinerte Rohmaterial verblieb 2 Stdn. bei 0° unter der Mutterlauge, worauf Filtration und Trocknen im Vak. ein nahezu farbloses Produkt

(Schmp. 182—190°) ergab. Zur Reinigung wurde in etwa 150 ml Eisessig/Wasser (1:1) in der Hitze in Lösung gebracht und nach 15min. Behandlung mit 3 g Tierkohle im sied. Wasserbad rasch filtriert. Es resultierten nach 12stdg. Stehen in der Kälte 10,6 g reines IX (78,2% d. Th.), Schmp. 190—194°. Der Mischschmelzpunkt mit analysiertem IX (aus Vers. 15 a) zeigte keine Depression.

Versuch 14: 3,68 g rohes 4,6-Dichlor-5-methoxypyrimidin (III) wurden in einer Lösung von 1 g Na in 20 ml absol. Methanol 3 Stdn. im Glasautoklaven auf ungef. 130° erhitzt. Der anschließend im Vak. hergestellte Eindampfrestand wurde nach Aufnehmen in 25 ml Wasser 4mal mit je 25 ml Essigester ausgeschüttelt. Der Essigesterrückstand, ein rasch kristallisierendes Öl, wurde der Sublimation im Kugelrohr bei 80—100° Luftbadtemp./0,5 Torr unterworfen. 3,03 g halogenfreies X (89% d. Th., Schmp. 50—53°). Nach erneuter Sublimation: Schmp. 56—58°.

$C_7H_{10}N_2O_3$. Ber. CH_3O 54,71. Gef. CH_3O 53,38.

Versuch 15: 150 mg 4-(N-4-Acetyl-sulfanilamido)-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (VII) wurden in 10 ml 0,5 n-NaOH gelöst und 4 Stdn. im siedenden Wasserbad erhitzt.

Eine nach dieser Zeit entnommene Probe enthielt kein durch unerwünschte Hydrolyse des Halogenatoms ionogen abgespaltenes Chlor. Ansäuern der mit Tierkohle in der Hitze behandelten Lösung mit 50proz. Essigsäure führte zur Abscheidung des Reaktionsproduktes, das nach Istdg. Stehen im Kühlschrank abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vak. getrocknet wurde. Es resultierten 100 mg 4-Sulfanilamido-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (VI, 75,8% d. Th.). Aus Methanol umkristallisiert, Zersp. 197—200°. Die Verbindung ist ident mit nach Vers. 10 dargestelltem VI (Mischschmelzprobe).

Versuch 15 a: 1,07 g rohes N-4-(Acetyl-sulfanilamido)-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (VII) wurden in eine Lösung von 0,35 g Na in 8 ml Methanol eingetragen und im Autoklaven 3 Stdn. auf 115—125° erhitzt. Der in 10 ml Wasser aufgenommene Vakuum-eindampfrestand wurde 20 Min. im siedenden Wasserbad mit Tierkohle behandelt und filtriert. Beim Ansäuern des Filtrates mit 50proz. Essigsäure schied sich IX in amorpher Form ab, wurde jedoch durch Digerieren mit wenig wäßrigem Alkohol rasch kristallin; 760 mg IX (82,5% d. Th., Schmp. 172—187°). Zur Analyse wurde 2mal aus Methanol/Wasser (4:1) umkristallisiert (Schmp. 192—194°) und 6 Stdn. bei 135—140°/0,5 Torr getrocknet.

$C_{12}H_{14}N_4O_4S$. Ber. CH_3O 20,00. Gef. CH_3O 20,16.

4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin ist in kaltem Wasser und Äther wenig löslich. Etwas löslich ist die Verbindung in Alkohol, besser in Aceton. In Alkalilaugen, sowie Na_2CO_3 - und $NaHCO_3$ -Lösung löst sie sich ebenso wie in stärkerer Mineralsäure.

Versuch 16: 1 g sublimiertes 4-Chlor-5,6-dimethoxypyrimidin (IV) wurde im Stahlautoklaven in ca. 20 ml flüss. NH_3 eingetragen und 72 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Nach Verdunsten des Ammoniaks verblieb ein weißer Rückstand, der wider Erwarten nur spurenweise ionogen abgespaltenes Chlor enthielt. Nach Aufnahme desselben in 10 ml Wasser wurde 3mal mit je 30 ml Essigester ausgeschüttelt. Nach Digerieren des Eindampfrestes mit Petroläther verblieben 195 mg eines weißen Kristallisates, das der Kugelrohrsublimation bei 150—170° Luftbadtemperatur/0,5 Torr unterworfen wurde.

Es resultierten 130 mg eines Produktes (Schmp. 178—180°), das sich in der Mischschmelzprobe als ident mit 4-Amino-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (V, aus Vers. 7) erwies. Nach Verdunsten des Petroläthers hinterblieben 810 mg eines Rückstandes, der bei der fraktionierten Sublimation bei 50—80°/0,7 Torr 680 mg reines Ausgangsmaterial (IV) und bei 80—180°/0,7 Torr 120 mg rohes V (Schmp. 130—170°) lieferte. Resublimation des letzteren ergab 70 mg reines V, so daß die Gesamtausbeute an reinem 4-Amino-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (V) 21,9% betrug.

Versuch 17: Eine Lösung von 0,69 g Na in 20 ml absol. Alkohol wird mit 3,3 g Thiophenol versetzt. Dann gibt man 5,23 g 4-Chlor-5,6-dimethoxypyrimidin zu und erhitzt den Ansatz 40 Min. unter Rückfluß. Der Alkohol wird im Vak. abgezogen und der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt. Die Ätherlösung wird 2mal mit 30 ml *n*-NaOH extrahiert, neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleiben 6,0 g Öl. Destillation ergibt 4,7 g 4-Phenylmercapto-5,6-dimethoxypyrimidin (XI b), Sdp._{0,001} 160—170°.

Versuch 17 a: 0,7 g Na werden in 20 ml absol. Alkohol gelöst und die Lösung mit 2,4 ml Äthylmercaptan versetzt. Sodann wird eine Lösung von 5,22 g 4-Chlor-5,6-dimethoxypyrimidin zugegeben. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird von NaCl filtriert (1,7 g), das Filtrat im Vak. eingeeengt, der Rückstand mit 20 ml H₂O versetzt und 2mal ausgeäthert. Der Äther hinterläßt 5,3 g hellgelben, rohen Thioäther (XI a) (*Beilsteinprobe* negativ). Die Verbindung wird über eine *Widmer*-Kolonne destilliert; Sdp._{0,05} 84°, Ausb. an 4-Äthylmercapto-5,6-dimethoxypyrimidin (XI a) 4,8 g (80% d. Th.).

Versuch 18: 2,5 g des in Vers. 17 erhaltenen XI b werden mit 20 ml 10proz. Peressigsäure in Eisessig versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wird der Ansatz 40 Min. am Wasserbad erhitzt. Darauf wird der Eisessig im Vak. abdestilliert und der Rückstand mit Wasser angerieben. Man erhält so 2,7 g 4-Phenylsulfonyl-5,6-dimethoxypyrimidin XII b, Schmp. 90—100°. Aus 50proz. Alkohol umgelöst, schmilzt die Verbindung bei 96—100°.

C₁₂H₁₂N₂O₄S. Ber. S 11,44. Gef. S 11,20.

Versuch 19: 2,0 g Thioäther XI a aus Vers. 17 a werden mit 25 ml 7,9proz. Peressigsäure in Eisessig innerhalb 10 Min. versetzt und nach Abklingen der exothermen Reaktion 15 Min. am siedenden Wasserbad erhitzt. Dann wird das Lösungsmittel im Vak. abgezogen und der Rückstand mit 20 ml Wasser angerieben, wobei Kristallisation eintritt. Das rohe 4-Äthylsulfonyl-5,6-dimethoxypyrimidin XII a (1,8 g) vom Schmp. 84—87° wird aus 30proz. Alkohol umgelöst; Schmp. 87—88°, 1,5 g (64% d. Th.).

C₈H₁₂N₂O₄S. Ber. S 13,81, N 12,06. Gef. S 13,66, N 12,10.

Versuch 20: 1,0 g Äthylsulfon XII a und 2,0 g Sulfanilamid-Na werden fein verrieben und im Ölbad auf 120° (Innentemp.) während 2½ Stdn. erhitzt. Die Schmelze wird nach dem Erkalten in 20 ml Wasser aufgenommen und auf Na₂CO₃-alkalische Reaktion eingestellt. Nach 1stdg. Stehen bei 0° werden 1,26 g Sulfanilamid abgetrennt. Das Filtrat gibt beim Ansäuern mit Essigsäure 0,55 g rohes IX vom Schmp. 182—192°. Aus 30proz. Alkohol erhält man 0,46 g (34% d. Th.) 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin (IX) vom Schmp. 192—195°. Die Verbindung ist ident (Mischprobe) mit IX aus Vers. 15 a.

Versuch 21: 0,7 g XII und 1,5 g Sulfanilamid-Na (beide über KOH getrocknet) werden fein verrieben und 4 Stdn. im Ölbad von 110—120° erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Produkt in 10 ml Wasser gelöst und auf Na₂CO₃-alkalische Reaktion eingestellt. Man erhält so 0,8 g Sulfanilamid zurück. Das Filtrat wird mit HCl (1:1) deutlich kongosauer gemacht und 2mal mit Essigester extrahiert. Die wäßrige salzsaure Lösung wird mit NH₄OH neutralisiert, wobei 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin (IX) kristallisiert. Nach Umlösen aus verd. Alkohol 0,3 g, Schmp. 190—195°.

*Versuch 22*¹⁵: Zu einer siedenden Lösung von 26 g Methoxyessigsäuremethylester in 35 ml absol. CCl₄ wurden unter kräftigem Rühren 40 g Br₂ zuge tropft, wobei ein größerer Überschuß, kenntlich an vorübergehender Orange färbung, vermieden wurde.

Nach Beendigung der mehrere Stunden in Anspruch nehmenden Zugabe wurde zur Entfernung des gebildeten HBr trockene Luft durch das auf Raumtemp. abgekühlte Gemisch gesaugt, dann im Vak. fraktioniert. Der zwischen 80° und 150°/40—50 Torr übergelende Anteil (32 g) wurde der erneuten Destillation zugeführt, die zwischen 92 und 98°/30 Torr übergelende Fraktion (28 g) der Umsetzung mit Cyanid (Vers. 23) zugeführt.

2malige Rektifikation des Rohesters an einer Widmerspirale von 50 mm Länge gab reinen 2-Methoxy-2-bromessigsäuremethylester (XIII, Sdp.₁₆ 83—85°).

C₄H₇BrO₃. Ber. Br 43,67. Gef. Br 41,00.

Versuch 23: In eine Lösung von 11,3 g Brom-methoxyessigsäure-methylester (XIII) in 20 ml absol. Xylol wurden 12,2 g frisches Cu(I)-cyanid eingetragen und unter Rühren 6 Stdn. zum Rückfluß erhitzt (HCN-Entwicklung). Nach dem Erkalten wurde abgesaugt und mit etwas Xylol nachgewaschen. Das durch Destillation bei 50° Badtemp./20 Torr entfernte Lösungsmittel hinterließ den Methoxycyanessigsäuremethylester (XIV) als Rückstand, der über eine 50 mm Widmerspirale fraktioniert wurde. Die bei 60°—120° übergelenden Anteile wurden redestilliert und lieferten 2,58 g farbloses XIV (32,2% d. Th.). Sdp.₂₀ 95—99°, $n_D^{20} = 1,4170$.

Versuch 24: 1,42 g trockener Thioharnstoff wurde in eine Lösung von 0,42 g Na in 10 ml absol. Methanol eingetragen. Nach Zugabe einer Lösung von 2,32 g bromfreiem Methoxy-cyanessigester XIII in 5 ml absol. Methanol wurde das Gemisch unter Feuchtigkeitsausschluß 150 Min. zum Rückfluß erhitzt.

Der Vakuum-eindampferest wurde in 10 ml Wasser gelöst, filtriert und mit Eisessig auf p_H 5 angesäuert. Nach vollständiger Kristallisation resultierten 2,6 g (84,4% d. Th.) rohes XV (Zersp. ca. 275°).

Umkristallisation aus Wasser unter Zusatz von Tierkohle lieferte reines 2-Mercapto-4-amino-5-methoxy-6-hydroxypyrimidin (XV) vom Zersp. 275—280°, das nach 4stdg. Trocknen bei 130°/0,3 Torr analysiert wurde.

C₅H₇N₃O₂S. Ber. N 24,26, S 18,51. Gef. N 24,19, S 18,64.

XV ist in Alkalilaugen und starken Mineralsäuren löslich.

Versuch 25: 1,73 g rohes 2-Mercapto-4-amino-5-methoxy-6-hydroxypyrimidin (XV) wurden in 20 ml Wasser unter Zusatz von 1 ml konz. NH₃ gelöst,

¹⁵ In Anlehnung an: A. Bendich und C. Clements, J. amer. chem. Soc. 75, 4075 (1953).

zum Rückfluß erhitzt, und 7 g frisch bereitetes, naß gewogenes *Raney*-Ni in kleinen Portionen so rasch als möglich eingetragen.

Nach 1stdg. Kochen wurde die noch heiße Lösung filtriert, das Filtrat 5 Min. mit Tierkohle behandelt und im Vak. eingedampft. Digerieren mit Äther gab 1,30 g kristallines XVI (92% d. Th., Schmp. 220—230°). Umkristallisation aus 96proz. Äthanol lieferte rein weißes (S-freies) 4-Amino-5-methoxy-6-hydroxypyrimidin (XVI, Schmp. 230—231°).

$C_5H_7N_3O_2$. Ber. N 29,78, CH_3O 21,99. Gef. N 29,64, CH_3O 20,20.

In verd. Alkalilaugen sowie in Mineralsäuren löst sich die Verbindung.

Versuch 26: 960 mg rohes 4-Amino-5-methoxy-6-hydroxypyrimidin (XVI) wurden mit 8 ml $POCl_3$ 1 Stde. zum Rückfluß erhitzt. Der syrupöse Vakuum-eindampfrückstand wurde durch Aufgießen auf Eis zersetzt. Nach Abstumpfen der freien Mineralsäure mit NH_3 (auf p_H 5) wurde kurz aufgekocht, abgekühlt und mit Essigester 5mal ausgeschüttelt. Die getrocknete Essigesterlösung lieferte 575 mg Rückstand, der im Kugelrohr bei 140—160° Luftbadtemp./0,4 Torr sublimiert wurde; 475 mg 4-Amino-5-methoxy-6-chlorpyrimidin (V, 43,8% d. Th.).

Durch Umlösen aus Essigester/Petroläther konnte reines V, Schmp. 177 bis 178° erhalten werden, das in der Mischprobe mit analysiertem V aus Versuch 7 keine Schmp.-Depression zeigte.

Versuch 27: Zu einer unter Rühren zum Rückfluß erhitzten Suspension von 1,55 g 4-Amino-5,6-dimethoxypyrimidin (VIII) und 4,7 g p-Acetaminobenzolsulfochlorid in 10 ml CH_2Cl_2 wurden 7 ml einer etwa 20proz. Lösung von Trimethylamin in absol. Benzol anfangs tropfenweise, dann in einem Schuß zugesetzt.

Nach 1stdg. Erhitzen wurden weitere 2 ml der Trimethylaminlösung zu dem inzwischen klar gewordenen Ansatz zugefügt. Nach 6stdg. Rückflußkochen wurde erkalten gelassen (2 Schichten) und im Vak. zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde nach Aufnehmen in 20 ml siedendem Wasser längere Zeit digeriert. 12stdg. Stehen in der Kälte brachte das ungelöst gebliebene Material zur Kristallisation. Es resultierten nach Waschen und Trocknen im Vak. 2,94 g der als Reaktionsprodukt entstandenen Disulfonylverbindung von VIII in rohem Zustand; Ausb. 53,5% d. Th. Durch Verreiben mit Aceton/Wasser wurde sie nahezu farblos. Die ab 195° unter Gelbfärbung sich zersetzende Verbindung erwies sich als unlöslich in Alkalilauge. Zur Verseifung des einen N-Sulfonyl- und des N-4-Acetylrestes wurde das erhaltene Material in 20 ml 10proz. NaOH suspendiert und zum Rückfluß erhitzt (nach 15 Min. fast vollständige Lösung). Die nach insgesamt 90 min. Erhitzen mit Tierkohle behandelte Lösung lieferte beim Ansäuern mit Eisessig auf p_H 5 eine amorphe, beim Digerieren rasch kristallisierende Fällung. 1,01 g 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin (IX), Schmp. 195—198° (32,6% d. Th., bez. auf VIII). Ident (Mischprobe) mit analysiertem IX aus Vers. 15 a.

Versuch 28: 7,0 g XV wurden in einer Lösung von 1,0 g Na in 30 ml absol. Methanol gelöst und bei 20° mit 6,0 g Methyljodid versetzt. Nach 12 Stdn. Stehen bei 20° wurde 30 Min. am Wasserbad zum Sieden erhitzt, dann das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt und mit einigen Tropfen Essigsäure neutralisiert. Nach 1 Stunde bei 0° wurden 7,7 g rohes XVII vom Schmp. 180—200° isoliert. Durch Umfällen aus verd. NaOH/Essigsäure erhält man 5,5 g (73% d. Th.) 2-Thiomethyl-4-amino-5-

methoxy-6-hydroxypyrimidin (XVII) vom Schmp. 200—203°. Zur Analyse wurde aus Wasser umgelöst (Schmp. 203°).

$C_6H_9N_3O_2S$. Ber. N 22,45, S 17,09. Gef. N 22,56, S 17,13.

Versuch 29: 5,0 g XVII wurden in einer Lösung von 0,62 g Na in 30 ml absol. Methanol gelöst und die Lösung i. Vak. bei 50—60° zur Trockene verdampft. Sodann wurden 9,0 g Phenyltrimethylammonium-toluolsulfonat und 20 ml absol. DMF zugegeben und 5 ½ Stdn. am siedenden Wasserbad unter H_2O -Ausschluß erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und der Rückstand mit 25 ml Wasser versetzt. Nach 15 Min. bei 0° wurde abgesaugt und auf der Nutsche mit 4 × 10 ml Äther gewaschen. Man erhielt so 1,7 g N,S-Dimethylverbindung XIX bzw. XIX a als Rückstand; Schmp. 200—205°. Zur Analyse wurde aus Wasser umgelöst, Schmp. 206—207° (mit XVII Depression auf 180°).

$C_7H_{11}N_3O_2S$. Ber. N 20,88, S 15,94. Gef. N 21,05, S 15,94.

Die wäßrig-äther. Mutterlauge wurde abgetrennt und 2mal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten, getrockneten Ätherlösungen (ca. 40 ml) schieden nach 14stdg. Stehen noch 50 mg XIX ab. Der nach der Filtration hergestellte Ätherrückstand wurde mit Petroläther angerieben, wobei 1,0 g 2-Thiomethyl-4-amino-5,6-dimethoxypyrimidin (XVIII, Schmp. 112—115°) kristallisierten. Zur Analyse wurde aus 20proz. Methanol umgelöst (Schmp. 115—117°).

$C_7H_{11}N_3O_2S$. Ber. N 20,88, S 15,94. Gef. N 21,05, S 15,73.

Versuch 30: 0,9 g XVIII wurden in 3 ml absol. Pyridin gelöst, bei 0° mit 1,2 g p-Acetaminobenzolsulfochlorid versetzt und bis zur Lösung geschüttelt. Nach 22stdg. Stehen bei 0° saugte man bei 20° das Pyridin im Vak. ab, versetzte mit 20 ml Wasser und 3 ml Eisessig und erhitze kurz bis zum Sieden, wobei Kristallisation eintrat. Die Filtration ergab 1,8 g rohes XX, welches in 40 ml 2,5proz. Na_2CO_3 -Lösung bei 40° gelöst wird. Nach der Filtration von einer geringen Trübung wurde mit CO_2 -Gas übersättigt, wobei 1,50 g (85% d. Th.) XX vom Schmp. 218—220° erhalten wurde. Zur Analyse wurde aus 50proz. Alkohol umgelöst (Schmp. 220—221°).

$C_{15}H_{18}N_4O_5S_2$. Ber. C 45,21, H 4,55, S 16,09, N 14,06.
Gef. C 45,32, H 4,54, S 16,13, N 14,15.

Versuch 31: 1,3 g XX wurden mit 25 ml H_2O und 0,4 g wasserfr. Na_2CO_3 unter Erwärmen in Lösung gebracht und mit 6—7 g feuchtem Raney-Ni 4 Stdn. am Rückfluß gekocht. Danach wurden 1,0 g NaOH in 3 ml Wasser zugegeben und noch 1 Stde. am siedenden Wasserbad erhitzt. Nach der Filtration vom Nickel (2mal mit heißem Wasser nachgewaschen) wurde mit HCl (1:1) kongo-saure Reaktion eingestellt, wobei vorübergehend Fällung und erneute Lösung eintrat. Die salzsaure Lösung wurde mit NH_4OH auf p_H 5 abgestumpft, die Kristallisation abfiltriert und 2mal mit je 5 ml Äther gewaschen; 0,65 g 4-Sulfanilamido-5,6-dimethoxypyrimidin (IX), Schmp. 186—192°. Aus 15 ml 50proz. Alkohol erhielt man 0,51 g (50% d. Th.) vom Schmp. 190—194°. Die Mischprobe mit IX (aus Vers. 15 a) gab keine Depression.